



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO



CAMPUS DIADEMA

PATRICIA CRISTINA PIEDADE GUEDES

CETAMINA E ETANOL: INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS

DIADEMA

2018

PATRICIA CRISTINA PIEDADE GUEDES

**CETAMINA E ETANOL: INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS
E TOXICOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, ao Instituto de Ciências
Ambientais, Químicas e Farmacêuticas
da Universidade Federal de São Paulo –
Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Caio
Tamborelli Garcia

DIADEMA

2018

Guedes, Patricia C P.

Cetamina e etanol: Interações farmacológicas e toxicológicas
/Patricia Cristina Piedade Guedes – – Diadema, 2018.
47 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2018.

Orientador: Raphael Caio Tamborelli Garcia

1. Cetamina 2. Etanol 3. Interações toxicológicas I. Título.

CDD 615.9

PATRICIA CRISTINA PIEDADE GUEDES

**CETAMINA E ETANOL: INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS
E TOXICOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em

Prof. Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Fábio Kummrow

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

Prof. Lídia Emmanuela Wiazowski Spelta

Instituição de vínculo: Universidade de São Paulo

Aprovado () Reprovado ()

À Espiritualidade que zelas por mim tão próxima, e aos meus pais que sempre foram os meus verdadeiros amigos, deste e de outro plano.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço infinitamente ao meu pai maior, Deus, por me dar o dom da vida e pelas oportunidades de aprender e evoluir cada dia mais nesta vida. Agradeço também à toda espiritualidade que zelas tão de perto por mim e por minha família.

Agradeço ao Sr. Francisco Pereira de Almeida por toda proteção, por todos os conselhos dados e por me guiar sempre pelo caminho do bem, da humildade e da caridade. Obrigada por todo carinho, todo amor e sustentação nos bons momentos e naqueles não tão bons.

Agradeço ao meus pais, meus verdadeiros amigos por me darem a vida e pelo amor puro e infinito que me sustenta cada dia. Obrigada pela linda educação e pelo caráter maravilhoso que me proporcionaram. Agradeço por todos os momentos de brigas, de compreensão, de amor e por estarem ao meu lado em cada lágrima de tristeza e alegria. Só estou onde estou hoje por que tenho vocês ao meu lado.

A minha melhor amiga, minha avó, que hoje olha por mim de outra esfera, porém sempre morará no meu coração, obrigada por me ensinar o que é amor verdadeiro e por me iluminar sempre que possível.

Aos meus amigos que me acompanham de longa data, Matheus, Isadora e Nathalia. Obrigada por serem a melhor equipe e por fazerem essa vida se tornar um pouco mais leve.

Aos amigos mais que especiais que a Dilma e o Obama me deram, Thales e Rainara, meus irmãos , obrigada por cada história, cada risada, cada *4loko* e cada parceria que passamos e passaremos juntos.

Agradeço à minha amiga/irmã Gabriela Mattioli por ser essa amiga parceira de todos os momentos e de todas as sagas da Unifesp. Obrigada amiga por me segurar e por sempre estar ao meu lado sempre.

Às minhas verdadeiras amigas que entraram no meu caminho de repente e se tornaram essenciais no meu dia a dia. Obrigada Mariane, Paulinha e Priscila por mudarem minha vida para melhor, por me fazerem ver este mundo de uma maneira melhor. Obrigada por toda a parceria, por todas as viagens, lágrimas e risadas. Obrigada por me darem esperança neste mundo e por tornarem essa minha vida mais leve e alegre.

Ao Professor Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia, por toda compreensão, apoio, paciência e pela maravilhosa orientação. Muito obrigada por tudo. Este trabalho e sua orientação representaram uma grande etapa para o meu crescimento.

À Unifesp, por ter me proporcionado um mundo novo cheio oportunidades incríveis e os anos de maiores ensinamentos e evolução que eu já tive.

“A oração neutraliza qualquer força negativa. Cultive a prece”

Carlos Pastorino

RESUMO

Durante a última década, houve um aumento mundial no consumo das conhecidas “*club drugs*” especialmente pelos jovens. Dentre as principais drogas, a cetamina, que é um derivado da fenilciclidina utilizada para fins médicos (anestesia), é largamente consumida recreativamente pelos seus efeitos no sistema nervoso central, tais como delírios, euforia e “sensação de morte”. Em muitos casos, estas drogas são usadas em conjunto com outras drogas psicoativas, como o etanol, para potencialização dos efeitos e/ou amenizar sintomas de intoxicação ou da privação das *club drugs*. Desta forma, para esta revisão bibliográfica, foram levantados artigos indexados em bases de dados como PUBMED, ELSEVIER, SCIELO, WEB OF SCIENCE com objetivo de coletar informações acerca das interações toxicológicas entre o uso concomitante da cetamina e o etanol. Foram considerados artigos em inglês e português, do ano de 1920 até 2018 e que apresentavam apenas estudos *in vivo* com roedores. As evidências encontradas indicam que o etanol tem efeito potencializador sob os efeitos cardiotoxícos, hepatotóxicos, nefrotóxicos e neurotóxicos causados pelo uso recreativo da cetamina. Dado o constante crescimento do uso ilícito da cetamina, é de extrema importância o esclarecimento das possíveis interações e constante estudo e levantamentos sobre o assunto, contribuindo com políticas públicas que minimizem sua utilização indiscriminada.

Palavras-Chave: Drogas de abuso. *Club drugs*. Cardiotoxicidade, Hepatototoxicidade. Nefrotoxicidade. Neurotoxicidade.

ABSTRACT

Since the last decade, there is a worldwide increase use of drugs known as “club drugs”, especially by the young people. Among them, ketamine, a phencyclidine-like substance, legally intended for medical purposes (anesthesia), is largely consumed recreationally by its effects on the central nervous system, such as delusions, euphoria and “*feeling of death*”. In several situations, these drugs are used along with other psychoactive drugs, such as marijuana and ethanol, mainly to potentiate their effects or to decrease the withdrawal symptoms. Thus, for this revision, properly articles were searched in databases such as PUBMED, ELSEVIER, SCIELO and WEB OF SCIENCE in order to collect statistical data to evaluate possible toxicological interactions between the concomitant use of ketamine and ethanol. Articles included in this review were written in English or Portuguese, dated from 1920 to 2018, and only those presenting *in vivo* tests were considered. The evidences clearly indicate that ethanol potentiates the cardiotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic and neurotoxic effects induced by the recreational use of ketamine. Given the constant increase of illicit ketamine use, it is extremely important to clarify the dangerous imposed by this interaction and to keep raising more evidences, contributing to the public health in order to reduce their illegal use.

Keywords: Drugs. *Club drugs*. Cardiotoxicity. Hepatotoxicity. Nephrotoxicity. Neurotoxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Toneladas de cetamina apreendida globalmente entre 2010 – 2015.....	21
Figura 2 - Estruturas moleculares da Cetamina e da Fenilciclidina	23
Figura 3 - Estrutura e sítios de ligação do receptor NMDA para a cetamina, glutamato, glicina envolvendo efluxo de íons K^+ e influxo de íons Na^+	25
Figura 4 - Estrutura molecular do etanol	27
Figura 5 - Estrutura e sítios de ligação do receptor $GABA_A$ para o etanol, benzodiazepínicos, barbitúricos envolvendo fluxo de Cl^-	28
Figura 6 - Resultados histológicos do tecido cardíaco	34
Figura 7 - Comparação nos níveis sanguíneos de Troponina I dos indivíduos das 3 populações, durante 28 semanas de estudo	35
Figura 8 - Parênquima hepático de indivíduos das 3 populações. Setas indicam tecido fibrótico.	37
Figura 9- Estreitamento e degeneração dos glomérulos encontrados em indivíduos das populações II e III.	38
Figura 10- Efeitos do uso da Cetamina + Etanol na locomoção, comportamento e ataxia.....	40
Figura 11 - Perfil de atividade da Caspasa-3 no Córtex e no Hipocampo.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de substância psicotrópicas de acordo com Chalout	17
Tabela 2 - Exemplos de drogas permitidas e de drogas proibidas de acordo com a legalidade e pela Constituição Brasileira de 1988.	18
Tabela 3 - Resumo do perfil clínico e farmacológico das <i>club drugs</i>	20
Tabela 4 - Uso de diferentes drogas psicotrópicas entre 50.890 estudantes de ensino fundamental e médio das redes públicas e privada das 27 capitais brasileiras, de acordo com o tipo de uso.	22
Tabela 5 - Condições utilizadas no estudo de Chang et. al (2011).....	33
Tabela 6 - Condições utilizadas no estudo de Wai et al. (2012).....	37
Tabela 7 - Condições utilizadas no estudo de Zuo et al. (2018).....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS: Organização Mundial da Saúde

NIDA: *National Institute on Drug abuse*

LSD: *Lysergic acid diethylamide* (Dietilamida do ácido lisérgico)

UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime* (Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes)

CEBRID: Centro Brasileiro de informações sobre drogas Psicotrópicas

SNC: Sistema Nervoso Central

MAO: Monoamina oxidase

GHB: Ácido gama-hidroxi butirato

PCP: Cloridrato de feniciclidina

NMDA: N-metil-D-Aspartato

NT: Neurotransmissores

GMPc: Monofosfato cíclico de guanosina

NO: Óxido nítrico

GABA: Ácido gama-aminobutírico

LDH: Lactato desidrogenase

ECG: Eletrocardiograma

GOT: *Glutamic Oxalacetic transaminase*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	As drogas de Abuso.....	15
1.2	As <i>Club Drugs</i>	18
1.3	Cetamina no mundo	21
1.4	Cetamina	23
1.5	Álcool.....	26
2	OBJETIVOS.....	30
3	MÉTODOS.....	31
4	INTERAÇÕES TOXICOLÓGICAS.....	32
4.1	Cardiotoxicidade	33
4.2	Hepatotoxicidade e Nefrotoxicidade	36
4.3	Neurotoxicidade.....	39
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
6	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

1.1 As Drogas de Abuso

A Organização Mundial da saúde (OMS, 2014), define droga como *“toda substância que, pela sua natureza química, afeta a estrutura e funcionamento do organismo”*. Atualmente o conceito de droga ainda dispara diversas divergências entre vários autores e âmbitos, podendo ser classificadas desde como substâncias para fins de alívio, diagnóstico e tratamento de doenças ou até mesmo substâncias alucinógenas e entorpecentes que, além causar dependência e tolerância, levam também à alterações de humor e comportamento (MICHAELIS, 2018).

Porém, independentemente do âmbito ou ciência em que o termo *“droga”* é definido, há um ponto consensual entre eles, a afirmação de que a dependência/uso acompanha também a evolução sociocultural desde os primórdios da humanidade (MAGID e MORELAND, 2014). Desde a época da civilizações do Crescente Fértil, as drogas psicoativas tinha finalidades tanto medicinais quanto recreativas, onde as plantas mais consumidas eram o cânhamo, a mandrágora e a papoula, sendo a última fruto da extração do ópio como anestesiante aos enfermos e estimulante em reuniões e festas (McKENNA,1993; ESCOHOTADO,1996).

Outras civilizações também firmaram o uso em substâncias psicoativas, como os Hindus e o amplo uso também do cânhamo e do hábito de fumar maconha durante as meditações. Tais usos e descobertas foram abrindo um amplo leque de relacionamento entre o ser humano e as plantas, que tinham o poder de levá-los a um mundo “divino”, mágico e misterioso, totalmente a ser descoberto. (ESCOHOTADO, 1996).

Não atrelada somente ao mundo oriental, o mundo ocidental durante as civilizações anteriores à Cristóvão Colombo, os povos da América Central faziam

amplo uso de plantas psicoativas, especialmente as alucinógenas. Rituais de purificação e êxtase contavam com cogumelos que atualmente são ricos em alcaloides similares a dietilamida do ácido lisérgico (*Lysergic acid diethylamide* - LSD), assim como fermentações de vegetais, produzindo bebidas alcoólicas, como a *Chicha de jora*, produzida pela fermentação do milho (SULLIVAN e HAGEN, 1997).

Com a evolução da humanidade, a partir do século XVIII e com a grande expansão territorial proveniente das Grandes Navegações, o consumo de substâncias psicoativas foi disseminado por novos territórios e povoações, a visto que a moral cristã começou a se manifestar para seus seguidores proibindo terminantemente tal consumo (WEIR, 2000). A partir de severas leis proibicionistas impostas tanto por religiões quanto por Estados (Lei Seca – *Volstead Act*), iniciando principalmente na década de 1920, surgiu-se fortes movimentos para o controle das agora chamadas Drogas de Abuso/Psicoativas (WEIR, 2000).

De uma forma geral, as drogas de abuso atuam no sistema nervoso central (SNC) e dentre elas, há um grupo denominado drogas psicotrópicas que podem gerar abuso e dependência. Elas agem basicamente nos mecanismos de gratificação e recompensa do cérebro, proporcionando “sensações prazerosas” e estimulando a reutilização (SILVEIRA e MOREIRA, 2006). De acordo com o pesquisador francês Chalout (1971), as drogas psicotrópicas podem ser classificadas da seguinte forma: Estimulantes, Depressores e Perturbadores da atividade do SNC (CAÑADAS, MARTINEZ e JEREZ, 2001). (Tabela 1)

As Estimulantes do SNC são aquelas provocam ao usuário uma sensação agitação, euforia, perda de apetite e de sono. As principais representantes dessa categoria são: cocaína, anfetaminas, nicotina, xantinas e inibidores da MAO (CAÑADAS, MARTINEZ e JEREZ, 2001).

Já as drogas classificadas como Depressoras do SNC diminuem a atividade do SNC, promovendo uma sensação de lentidão e sonolência aos usuários. Dentre

as principais estão o álcool, os benzodiazepínicos, os ansiolíticos, os opioides e os antipsicóticos (CARLINI et al., 2001).

Por fim, as substâncias perturbadoras do SNC são as que quando consumidas pelos usuários causam mudanças na atividade cerebral, alterando a percepção da realidade e promovendo uma certa perturbação ao usuário. Como exemplo, tem-se as naturais, tais como a maconha e a mescalina, e as sintéticas, como o LSD, ecstasy, feniciclidina e a cetamina (CARLINI et al., 2001), a qual será especificamente mais detalhada ao longo deste trabalho.

Tabela 1: Classificação de substância psicotrópicas de acordo com Chalout (1971)

Classificação	Efeitos	Exemplos
<i>Estimulantes</i>	<i>Euforia, agitação</i>	<i>Cocaína, anfetaminas</i>
<i>Depressores</i>	<i>Lentidão, sonolência</i>	<i>Álcool, opióides</i>
<i>Perturbadoras</i>	<i>Percepção da realidade alterada</i>	<i>LSD, Ecstasy, Cetamina</i>

Fonte: Adaptado de CAÑADAS, MARTINEZ, JEREZ, 2001

É importante salientar que tais classificações são para fins principalmente didáticos e pedagógicos, dado que pode haver facilmente variações entre as atividades e os efeitos, como por exemplo o ecstasy que pode apresentar efeitos perturbadores e estimulantes (SHULTES, HOFMANN e RÄTSCH, 1998).

Embora a sociedade comumente estabeleça o termo “*droga*” intrinsecamente correlacionado à ilegalidade, a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (Lei 11.343/06/ Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998) agrupa as drogas de abuso em duas principais classificações: as ilícitas e as lícitas. As drogas ilícitas são aquelas em que a comercialização é proibida pela legislação do Estado regente. Para o Brasil, a Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998). Já as drogas lícitas são aquelas de livre produção, comercialização e transporte, sendo os maiores exemplos o tabaco e o álcool (Tabela 2).

Tabela 2 : Exemplos de drogas permitidas e de drogas proibidas de acordo com a legalidade e pela Constituição Brasileira de 1988.

<i>Ilícitas</i>	<i>Lícitas</i>
<i>Maconha</i>	<i>Álcool</i>
<i>Heroína</i>	<i>Anorexígenos</i>
<i>Cocaína</i>	<i>Analgésicos</i>
	<i>Tabaco</i>

Fonte: Adaptado de NUTE- UFSC (2016)

Embora os Estados atualmente ainda continuem com severas leis de proibição, classificação e planos de reabilitação de usuários como um plano de contenção e mitigação, ainda há classes de drogas psicoativas sendo fortemente estabelecidas por grupos sociais, como é o caso das “*club drugs*”. (CHAKRABOUTY, NEOGI AND BASU, 2011)

1.2 ‘Club Drugs’

Os primeiros contatos do homem com substâncias psicoativas sintéticas deram-se por volta do século XIX, no qual principalmente as substâncias alcaloides puderam ser extraídas de certas espécies de plantas, conforme mencionado no item 1.1. Já pela década de 20, a utilização das plantas foi se tornando menor e o homem passou a sintetizar substâncias análogas às fornecidas pelas plantas, dando assim, início ao surgimento das chamadas *anfetaminas* (ROME, 2001).

Em um processo evolutivo da cultura musical, um novo ritmo musical começa a se destacar principalmente em Londres, por volta dos anos 1980. Juntamente com a popularização da música eletrônica, o “*techno-rock*”, espetáculos de pirotecnia e luzes iam se transformando em eventos longos que poderiam ter duração de muitas horas, até mesmo dias, ficando conhecidas como as “*Raves*”. Os ‘Ravers’, frequentadores destas festas, passaram a buscar substâncias

estimulantes para uma elevação de energia para dançar longos períodos e que, conseqüentemente, promoviam uma maior desinibição social (GUERREIRO,2011). Essas substâncias ficaram conhecidas como “*club drugs*” ou ainda “drogas recreativas”, entre outras. Os consumidores usufruem das mesmas buscando “novas sensações” e para intensificar fenômenos individuais e efeitos pronunciados de socialização coletiva (DEA, 2004). De acordo com o Instituto Americano de Drogas de Abuso (NIDA), as substâncias definidas como *club drugs* são o **MDMA** (ecstasy), o **ácido gama-hidroxi butirato** (GHB), o **Rohypno[®]** (Flunitrazepam), a **Metanfetamina**, a Dietilamida do **Ácido lisérgico** (LSD) e a **Cetamina**. Ainda que não sejam oficialmente classificados pelo NIDA, bebidas alcoólicas regulares e bebidas energéticas/estimulantes também são popularmente inseridas no grupo das *club drugs*, por estarem sempre presente em festas e *nightclubs* (NASCIMENTO, NASCIMENTO E SILVA, 2007). Na Tabela 3, pode ser visto um breve resumo do perfil clínico e farmacológico das principais *club drugs*, no qual a cetamina será discutida separadamente nos itens abaixo.

Tabela 3: Resumo do perfil clínico e farmacológico das *club*

	MDMA	GHB	Rohypnol®	Metanfetamina	LSD	Cetamina
Nome Popular	<i>Ecstasy, XTC, X, pílula do amor, Eva e Pastilhas</i>	<i>Ecstasy líquido e Líquido X</i>	<i>Roofies, Rape Drug, “Boa noite cinderela”</i>	<i>Speed, Anfes, meth, cristal</i>	<i>Ácido, Viagem, Flashback, Trips e Flash.</i>	<i>Special K, K e Vitamina K, Gina, Pó dos anjos</i>
Forma de uso	<u>Comprimidos:</u> ingeridos ou esmagados para aspirar ou injetar	<u>Líquido:</u> uso concomitante com álcool frequente, para ter efeitos potencializados	Comprimidos revestidos	<u>Sólida:</u> Comprimidos, pó, cristais (oral, nasal, mucosas)	<u>Sólida:</u> Papéis absorventes, tabletes gelatinosos micro pontos ou líquida	<u>Líquido:</u> para misturar com maconha para fumar, ou beber com álcool. <u>Pó:</u> para aspirar, ou diluir para injetar ou beber
Início da Ação Meia Vida	30 a 60 minutos 3 a 6 horas	15 a 30 minutos 22 a 28 minutos	Variável 8 – 12 horas	Variável 9-15 horas	Variável 3 horas	Variável 2 horas
Uso terapêutico	Não estabelecido	Tratamento da catalepsia na narcolepsia	Insônia e Indutor Anestésico	Antes: obesidade, narcolepsia, déficit de atenção	Não estabelecido	Anestésico veterinário
Efeitos clínicos	<u>Aumento:</u> pupilas energia, empatia, atividade motora, confiança, sensualidade, despersonalização, humor e depressão <u>Diminuição:</u> Orgasmo e ereção	<u>Aumento:</u> relaxamento, libido, agitação motora <u>Diminuição:</u> ansiedade, consciência	Relaxamento, depressão do SNC	Euforia, auto confiança, aumento da auto-estima, libido	Ilusões, alucinações, aumento da sensibilidade sensorial, “bad trip”, confusão mental, pânico, ansiedade, “flashbacks	<u>Baixas doses:</u> relaxamento <u>Doses maiores:</u> alteração da sensopercepção, sensação de quase morte, delirium, nistagmo, amnésia, aumento da força e resistência física.
Efeitos tóxicos	Irritabilidade, fadiga, náusea, perda apetite, taquicardia, hipertensão, tremor, tiques, bruxismo, psicose, hipertermia	Indução do sono, tremor, depressão respiratória, tontura, confusão mental, alucinação, amnesia, morte	diminuição do estado de vigília, alterações psicomotoras, confusão e amnésia, depressão respiratória	Euforia, auto confiança, aumento da auto-estima, libido	Ilusões, alucinações, aumento da sensibilidade sensorial, “bad trip”, confusão mental, pânico, ansiedade, “flashbacks”	Taquicardia, hipertensão, prejuízo cognitivo e psicomotor, depressão respiratória, náusea, ansiedade, imobilidade, dissociação, alucinação, delirium, flashbacks, morte

As *club drugs* são conhecidas também como drogas facilitadoras de abuso (“*date rape*”) que, dependendo da dosagem utilizada, podem fazer com que a vítima perca temporariamente as suas funções cognitivas não sendo capaz de impedir qualquer agressão ao seu corpo, como um abuso sexual, por exemplo (GAHLINGER, 2001).

1.3 Cetamina no mundo

Embora o uso da cetamina como uma substância ilícita tenha se iniciado por volta da década de 1920, o uso como uma *club drug* começou a ser controlado e reportado por alguns países somente em torno da década de 90 (GLOBAL DRUG REPORT, 2017). Dados do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes de 2017 (UNODC) afirmam que a cetamina é uma substância controlada em cerca de 70 países e seu uso ilícito vem crescendo mundialmente (Figura 1).

Figura 1: Toneladas de cetamina apreendida mundialmente entre 2010 – 2015.



Fonte: UNODC Global Drug report , 2017

O índice de uso da cetamina por região tem variado consideravelmente desde 2010, sendo atualmente a região leste/sudeste do continente asiático a responsável por cerca de 97% do total de cetamina apreendida mundialmente (GLOBAL DRUG REPORT, 2017).

Os dados de prevalência do uso ilícito da cetamina no Brasil ainda são relativamente escassos quando comparado à Europa e Ásia por exemplo. Um dos principais dados brasileiros divididos globalmente é de uma pesquisa local de 2005, divulgados pelo Relatório global de drogas da UNODC de 2013, no qual indica uma prevalência de 0,2% entre jovens entrevistados de 12-15 anos.

De acordo com o *VI Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras de 2010*, promovido pelo Centro Brasileiro de informações sobre drogas Psicotrópicas (CEBRID), a prevalência do uso na vida da cetamina recreativamente no Brasil ainda é baixa, quando comparado às outras drogas e outras regiões (CEBRID, 2010). Os dados mais atuais do uso de cetamina no Brasil podem ser vistos na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4: Uso de diferentes drogas psicotrópicas entre 50.890 estudantes de ensino fundamental e médio das redes públicas e privada das 27 capitais brasileiras, de acordo com o tipo de uso.

<i>Tipo de droga</i>	<i>Tipos de Uso %*</i>			
	<i>Vida</i>	<i>Ano</i>	<i>Mês</i>	<i>Pesado</i>
<i>Maconha</i>	5,7	3,7	2,0	0,4
<i>Cocaína</i>	2,5	1,8	1,0	0,2
<i>Crack</i>	0,6	0,4	0,3	0,1
<i>Anfetamínicos</i>	2,2	1,7	0,9	0,3
<i>Solventes/ Inalantes</i>	8,7	5,2	2,2	0,3
<i>Ópio/ Heroína</i>	0,3	-	-	-
<i>LSD</i>	1,0	-	-	-

<i>Ecstasy</i>	1,3	-	-	-
<i>Metanfetamina</i>	0,3	-	-	-
<i>Cetamina</i>	0,2	-	-	-
<i>Qualquer droga **</i>	25,5	10,6	5,5	1,1
<i>Tabaco</i>	16,9	9,6	5,5	1,5
<i>Álcool</i>	60,5	42,4	21,1	1,6

Nota pública: Rede pública engloba as escolas municipais, estaduais e federais (A partir do 6º ano)

*Dados ponderados e expressos em porcentagem.

**Excluindo álcool e tabaco.

Fonte: Adaptado do VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras, 2010.

1.4 Cetamina

A cetamina (também denominada de Quetamina, Ketamina ou Quetamine) é um derivado do cloridrato de feniciclidina (*phencyclidine hydrochloride* – PCP) sendo referida também como um anestésico dissociativo, devido ao seu mecanismo de ação de anestesia sem perda real de consciência (“*sensação de dissociação do meio*”) (KORHS, RAINER, DURIEUX, 1998). Foi sintetizada inicialmente pelo farmacêutico Americano Calvin Stevens, com o intuito inicial de substituir os anestésicos PCP para uso medicinal humano e veterinário e inserida no mercado por volta da década de 1960 pelo laboratório americano Park & Davis (GARCIA, 2007). Os nomes comerciais mais conhecidos são: Ketalar®, Ketaset®, Ketanest®.

Devido aos efeitos fisiológicos causado em seus usuários, como delírios, euforia e “sensação de morte”, a cetamina passou então a fazer parte também das *club drugs* (SILVA, 2011). Nesse momento, o uso da cetamina não estava mais sendo restrito ao uso clínico inicialmente proposto, e sim também utilizado recreativamente (FREESE, MIOTTO, REBACK, 2002).

A cetamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)- ciclohexanona, é composta por um mistura racêmica de dois isômeros ativos, o S (+) e o R (-) (Figura 2).

Figura 2: Estruturas moleculares da Cetamina e da Fenilciclídina

Figura 2.A: Enantiômeros S(+) e R(-) da Cetamina.

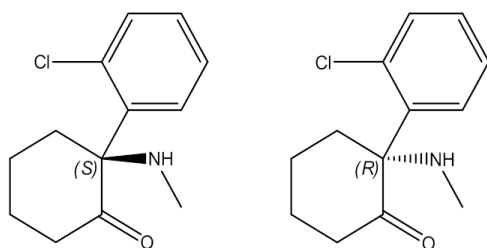
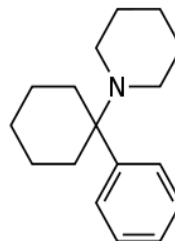


Figura 2.B: Estrutura Molecular da fenilciclídina.



Fonte: GARCIA, 2007.

1.4.1 Mecanismo de Ação

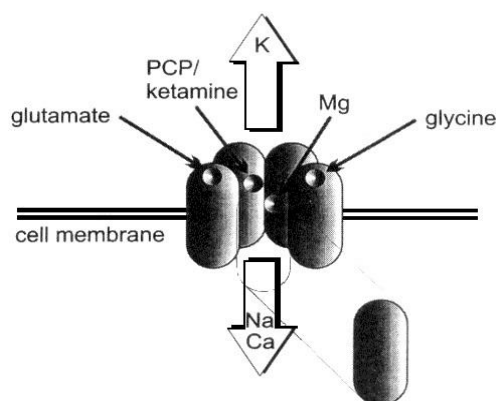
A cetamina possui um mecanismo de ação relativamente complexo, principalmente pela sua interação com diversos tipo de receptores, tais como os receptores de glutamato (N-metil-D-aspartato, NMDA), opioides, gabaérgicos, serotoninérgico, além de agir diretamente em neurotransmissores (NT), como a acetilcolina, noradrenalina e dopamina (GARCIA, 2007).

Os receptores NMDA são ionotrópicos, ou seja, necessitam de um ligante para permitir a passagem de íons no geral. Neste caso, o ligante principal é o glutamato. Para estes receptores, a presença de um coagonista é fundamental, sendo necessária a presença de glicina, além do glutamato (GONZALÉS et al, 1995). A cetamina se liga ao sítio da fenilciclídina nos neurônios pós-sinápticos, pela sua similaridade molecular (Figuras 2) e inibe a ativação do canal de maneira não competitiva promovendo a saída de íons de K^+ e a entrada de íons de Ca^{2+} (LAURETTI et al, 2000).

Os receptores NMDA (Figura 3) atuam na neuroquímica do comportamento e da informação sensorial, mediando a excitação dos neurônios por interação com

neurotransmissores aminoácidos (KALSI, WOOD e DARGAN, 2011). O isômero S (+) tem em torno de 3 a 4 vezes mais afinidade ao NMDA do que o composto R(-), influenciando diretamente na potência anestésica e analgésica (HUSTVEIT, MAURSET e OYE, 1995).

Figura 3: Estrutura e sítios de ligação do receptor NMDA para a cetamina, glutamato, glicina envolvendo efluxo de íons K^+ e influxo de íons Na^+



Fonte: KOHRS E DURIEUX, 1998

Além dos receptores NMDA estudos demonstram interações com receptores não-NMDA através do sistema glutamato/NO/GMPc. Quando ativados, esses receptores estimulam a produção de óxido nítrico (NO) consequentemente aumentando a concentração de GMPc. A cetamina age nesses receptores inibindo sua atividade e consequentemente inibindo síntese de NO que, segundo KOHRS e DURIEUX (1998), podem estar relacionados com os efeitos analgésicos da substância.

Porém, quando o mecanismo de ação é direcionado para o uso recreativo, com doses inferiores às doses clínicas da cetamina, estudos indicam que efeitos adversos psicomiméticos gerados podem ser decorrentes também das ligações nos

receptores opióides do tipo kappa de maneira agonista (VASCONCELOS et. al, 2005).

1.4.2 Efeitos buscados pelo usuário

Os efeitos da cetamina geralmente se manifestam logo após a ingestão, variando de acordo com cada organismo apresentando duração de 30 a 45 minutos. Porém, tais efeitos estão dependentemente atrelados à dose ingerida. (SMITH et al, 1982). Em doses não clínicas, os efeitos se assemelham à sensações de relaxamento (conhecido como “*K-land*”), de flutuar “fora do corpo”, alucinações, distorções visuais e sensação de quase morte (SOUZA et al, 2006). Outros efeitos causados pela perturbação no SNC podem também estar presente, como taquicardia, palpitações, hipertensão e depressão respiratória (VASCONCELOS et. al, 2005). Segundo KALSI, WOOD e DARGAN (2011), as doses não clínicas (uso recreativo) são em torno de 10 a 25% menores que a dose clínica (anestésica).

Devido à complexidade da sua síntese, a maior parte da cetamina que é consumida de forma recreativa é obtida através do desvio de fontes legítimas (GUERREIRO, 2011).

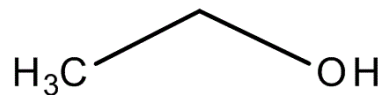
1.5 Álcool

Existem vários tipos de álcoois existentes, porém o que é amplamente usado e permitido nas indústrias de bebidas alcoólicas é o etanol (Figura 4) (DUBOWSKI, 1985).

Mesmo não estando classificado no grupo das *club drugs*, o etanol é altamente consumido em festas, danceterias e bares, sendo uma das substâncias psicoativas mais consumidas no mundo e no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2013). O elevado consumo pode ser justificado pelo fato de ainda ser uma droga lícita (Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998) e que raramente o usuário será socialmente julgado pela sua livre ingestão.

Figura 4: Estrutura molecular do etanol

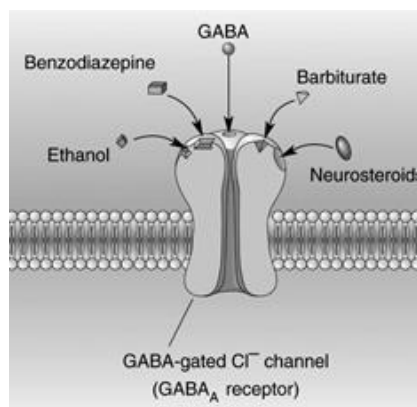


Fonte: Merck Millipore (Disponível em http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/Ethanol-absolute,MDA_CHEM-107017? Acesso em 17 mai. 2018.)

1.5.1 Mecanismo de Ação

Independentemente se agudo ou crônico, o consumo de etanol afeta diretamente muitos dos sistemas de transmissão do SNC. O GABA é um aminoácido inibitório secretado pelos neurônios e é responsável por sinapses inibitórias se ligando nas subdivisões dos receptores gabaérgicos (REHM, 2011). O etanol se liga no segundo sítio dos receptores gabaérgicos (Figura 5), ativando-os. Esta ativação aumenta o influxo de cloreto, que causa uma hiperpolarização neuronal e uma depressão geral em funções do SNC, levando, conseqüentemente, a uma alteração na transmissão de impulsos elétricos e na liberação de NT (CHASTAIN, 2006).

Figura 5: Estrutura e sítios de ligação do receptor GABA_A para o etanol, benzodiazepínicos, barbitúricos envolvendo influxo de Cl⁻.



O etanol atua como ansiolítico e sedativo e parece exercer seus efeitos ao atuar não só sobre os receptores GABA_A (Figura 5), e sim sobre múltiplos alvos, incluindo também os receptores de NMDA, dos quais é antagonista, inibindo a atividade excitatória do glutamato (CHASTAIN, 2006). Ele interage de modo sinérgico com outros sedativos, hipnóticos, antidepressivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e opioides (CASTRO e BALTIERI, 2005).

1.5.2 Efeitos buscados pelo usuário

O consumo do etanol pode levar à diversas complicações ao organismo, sendo os principais exemplos, a sedação, diminuição da ansiedade e da capacidade de julgamento, desinibição do comportamento.

Segundo Silva & Padilha (2011), a estimulação inicial dada com a ingestão doses baixas de etanol, não é de fato uma estimulação, e sim o resultado da depressão de processos inibitórios do cérebro, fazendo com que as outras áreas do SNC tenham suas atividades desinibidas. Assim, após essa fase chamada “estimulante”, Carlini et al. (2011) definem a fase seguinte como “depressora”, na qual há sintomas de letargia, prejuízo da coordenação motora e da capacidade de julgamento/crítica.

O uso das *club drugs* está associado muitas vezes ao uso concomitante de outras substâncias psicoativas como álcool, cocaína e maconha. A finalidade é aumentar o efeito e amenizar os sintomas da intoxicação ou da privação das *club drugs*. Logo, os prejuízos e riscos associados ao uso ficam potencializados (TANAKA, 2003).

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo avaliar as interações potencialmente nocivas entre o uso da cetamina e do álcool.

3 MÉTODOS

A busca para a realização desta revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados PUBMED, ELSEVIER, SCIELO, WEB OF SCIENCE, GOOGLE SCHOLAR, além de consultas a bancos de dados nacionais (Ministério do trabalho, CEBRID e DEA) e internacionais para a coleta dos dados estatísticos.

As seguintes palavras-chave foram utilizadas na busca: “*drugs*”, “*club drugs*”, “*drugs of abuse*”, “*LSD*”, “*Anfetamines*”, “*GHB*”, “*MDMA*”, “*Rohypnol*”, “*ketamine*”, “*alcohol*”, “*ketamine plus alcohol*”, “*ketamine and alcohol concomitant*”, “*ketamine and ethanol*”, “*ketamine long term treatment*” e os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês e português, disponibilizados na íntegra e publicados entre os anos 1920 e 2018. Foram considerados somente os estudos *in vivo* envolvendo roedores.

4 INTERAÇÕES TOXICOLÓGICAS

Atualmente, o uso de drogas psicoativas tem demonstrado níveis elevados de crescimento. Porém, estudos com populações usuárias tem demonstrado que raramente um usuário ingere apenas uma única substância, e sim utiliza combinado com outras drogas psicoativas, como por exemplo o álcool. (CARLINI; GALDURÓZ ; NOTO; NAPPO, 2001). Dado a tal situação, o interesse do ponto de vista das interações farmacológicas e toxicológicas entre o álcool as substâncias psicoativas têm aumentado cada vez mais (TANAKA,2003).

A ingestão do álcool concomitantemente e outras substâncias é capaz de modificar os mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos das drogas. Para a ingestão de substância psicoativas, a modificação da ação pelo álcool é muito mais crítica, pois poderá exacerbar e interferir mais criticamente as interações toxicológicas (TANAKA, 2003).

Para a cetamina, dado ao seu rápido efeito, os usuários consomem a mesma várias vezes em uma noite ou então combinam com o álcool em busca de prolongar a “vibe” e as alucinações (CHEN, CHANG, LIU, CHEN, 2013). Embora a prevalência do uso da cetamina concomitante com o álcool seja bastante elevada atualmente (CHEN, CHANG, LIU, CHEN, 2013), não há muitos estudos publicados descrevendo e focando na interação entre eles e os potenciais efeitos gerados pelo álcool.

Os estudos disponíveis reportam que o uso recreativo prologando de cetamina e o seu uso recreativo combinado ao álcool apresentam sim efeitos tóxicos consideráveis em alguns âmbitos. Chen et al. (2011) demonstraram graves efeitos cardiotoxicos em ratos que foram submetidos à ingestão de cetamina e a combinação entre cetamina (30 mg/kg) e etanol (0,5 ml/10%) diariamente por longos períodos de tempo (até 28 semanas). Wai et al. (2012) demonstraram resultados de efeitos tóxicos muito mais exacerbados no fígado e nos rins de

animais tratados com doses recreativas de cetamina (30 mg/kg) e álcool (0,5 ml/10%) quando comparados aos animais tratados apenas com cetamina (28 semanas de estudo). Um dos estudos mais recentes (Zuo et al., 2018) gerou fortes evidências de que o álcool potencializaria os efeitos neurotóxicos acarretados pelo uso apenas da cetamina.

4.1 Estudo da Cardiotoxicidade

Com o intuito de explorar a cardiotoxicidade da cetamina e da sua coadministração com o álcool, Chan et al. (2011) realizaram alguns estudos com uma população de camundongos, baseando-se na histologia do tecido cardíaco dos animais, marcadores proteicos (*lactato desidrogenase e troponina I*) e alterações do ciclo cardíaco.

Para tal estudo, Chan et al. (2011) utilizaram populações de camundongos machos (1 mês). Todos os animais receberam 30 mg/kg de cetamina (*injeção intraperitoneal*) e a população de estudo da coadministração recebeu adicionais 0,5 mL de uma solução 10% de etanol (*injeção oral*), além da cetamina.

Tabela 5: Condições utilizadas no estudo de Chan et. al (2011).

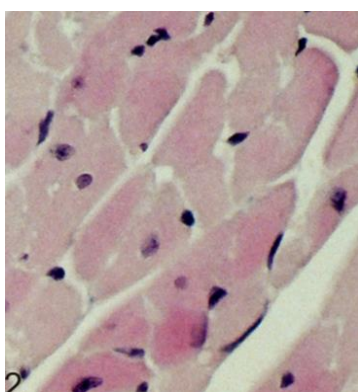
População	Tratamento	Dose	Períodos de Administração
I - Controle	Solução salina	-	6 semanas, 16 semanas e 28 semanas.
II	Cetamina	30mg/kg	6 semanas, 16 semanas e 28 semanas.
III	Cetamina+ Etanol	30mg/kg + 0,5ml de etanol (Solução 10%)	28 semanas - <i>Etanol administrado nas 4 últimas semanas do tratamento.</i>

Fonte: Adaptado de Chan et al, 2011.

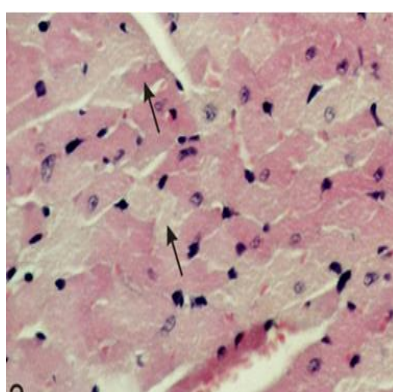
Os resultados histológicos (Figura 6) demonstraram uma nítida interação entre o uso concomitante da cetamina e do álcool, como lise celular e níveis aumentados de enzimas. (Chan et al., 2011).

Figura 6 : Resultados histológicos do tecido cardíaco das 3 populações (x200). Em B e C as setas indicam formação de vesículas

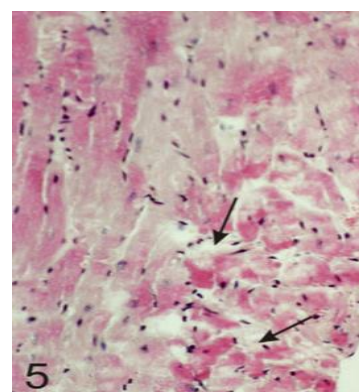
A. População I - Controle



B. População II – Cetamina.



C. População II– Cetamina+Etanol.



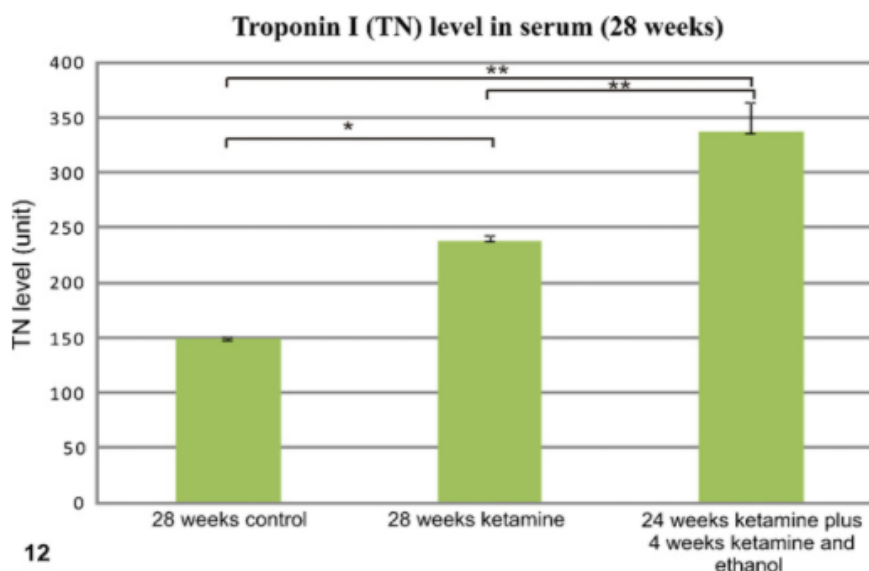
Fonte: CHAN et al, 2011

A captura do tecido cardíaco de animais da população I (Figura 6A) se mostrou normal, sem quaisquer alterações nas fibras do músculo cardíaco. Contudo, ao olhar as capturas do tecido cardíaco das populações II (Figura 6B) e III (Figura 6C), já foram observadas importantes variações degenerativas, como formação de vesículas e lise do citoplasma no tecido.

Foram presenciadas muitas células cardíacas com superfícies irregulares e presença de vesículas.

Chan et al. (2011) demonstraram ainda os níveis sanguíneos de troponina I obtidos nos indivíduos da 3 populações durante 28 semanas.

Figura 7: Comparação nos níveis sanguíneos de troponina I dos indivíduos das 3 populações, durante 28 semanas de estudo.



12

Fonte: Chan et al, 2011

Na Figura 7, o nível de troponina I dos indivíduos da população II (cetamina) mostrou-se mais elevado do que o da população I (controle). Contudo, houve um aumento ainda maior quando comparado a população III, sendo estatisticamente diferente das demais populações. Vale ressaltar que as troponinas são proteínas marcadoras que formam um complexo que regula a interação dependente entre a actina e a miosina nas contrações musculares. A troponina I é altamente específica nos tecidos cardíacos e, em tecidos cardíacos saudáveis, não são detectados níveis de troponina I no sangue. No entanto, níveis aumentados desta proteína fornecem fortes indícios de inflamações, infecções e danos cardíacos (GODOY, BRAILE e PURINI NETO, 1998).

Por fim, Chan et al. (2011) avaliaram também o perfil de contrações cardíacas da 3 populações submetendo os indivíduos ao teste de eletrocardiograma (ECG).

No estudo, foi constatado alterações no segmento ST dos ECGs das populações. Os indivíduos da população II demonstraram elevações no segmento ST que, em condições normais, não apresentaria variações. Após 28 semanas, 40% da população II e 60% da população III apresentaram também contrações ventriculares prematuras ou elevações no segmento ST.

As evidências levantadas por Chan et. al (2011) sugerem que a presença de células anormais no tecido cardíaco, os níveis elevados de troponina I e LDH no sangue e as elevações no segmento ST são fortes indícios que os danos gerados pelo uso recreativo da cetamina são potencializados quando combinados com o álcool.

4.2 Hepatotoxicidade e Nefrotoxocidade

Devido aos baixos índices de estudos ainda sobre uso recreativo de cetamina e álcool, Wai et.al (2012) avaliaram essa combinação e os possíveis danos que podem causar ao fígado e rins de camundongos expostos, baseando-se principalmente na presença de tecido fibrótico no fígado e estreitamento nos glomérulos renais, além dos níveis de proteinúria. Para tal estudo, Wai et al. (2012) utilizaram populações de camundongos machos (1 mês) apresentados na Tabela 6 a seguir.

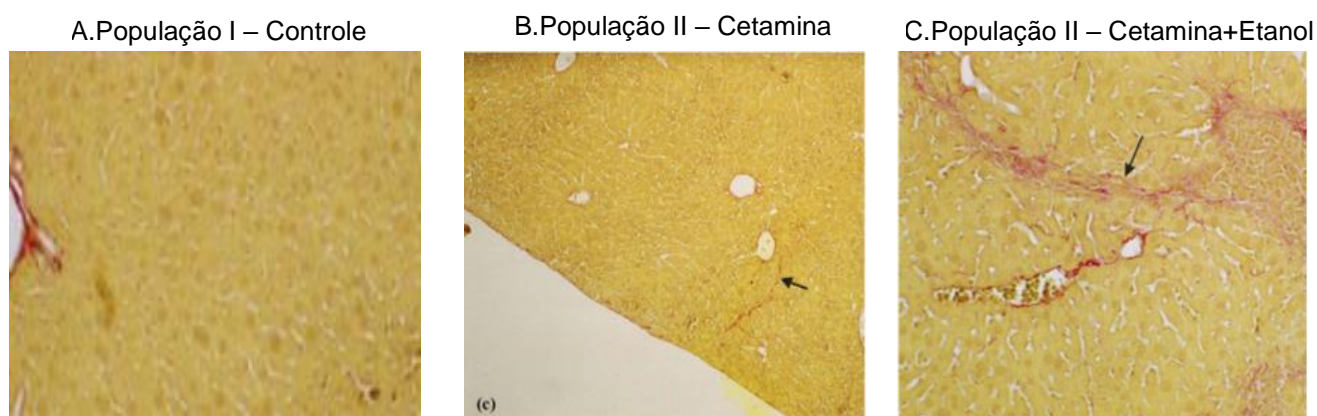
Os resultados histológicos obtidos indicam fortes efeitos de fibrose causados pela cetamina e pelo álcool (Figura 8).

Tabela 6: Condições utilizadas no estudo de Wai et al. (2012).

População	Tratamento	Dose	Período de Administração
I - Controle	Solução salina	-	6 semanas, 16 semanas e 28 semanas.
II	Cetamina	30mg/kg	6 semanas, 16 semanas e 28 semanas.
III	Cetamina+ Etanol	30mg/kg + 0,5ml de etanol (Solução 10%)	28 semanas - <i>Etanol administrado nas 4 últimas semanas do tratamento.</i>

Fonte: Adaptado de Wai et al, 2012.

Figura 8: Parênquima hepático de indivíduos das 3 populações. Setas indicam tecido fibrótico.



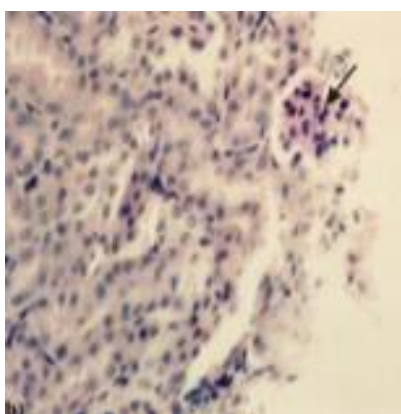
Fonte: Wai et.al, 2012

O parênquima hepático dos indivíduos controle (Figura 8A) não apresenta tecidos fibróticos, o contrário do observado nos animais com 28 semanas de administração de cetamina, os quais apresentaram início de fibroses hepáticas (Figura 8B). Na Figura 8C, foram observadas fibras de colágeno mais extensas e pronunciadas quando comparadas às outras populações, corroborando assim a teoria de que o álcool auxilia na potencialização dos efeitos da cetamina.

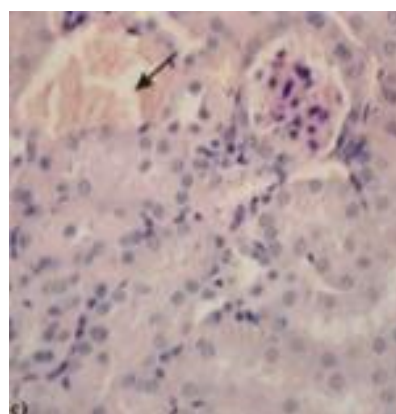
Nos rins, os resultados histológicos demonstraram um estreitamento e degeneração dos glomérulos nas populações II (setas- Figura 9A) e III (setas - Figura 9B), porém, mais evidenciados na população tratada com doses adicionais de etanol.

Figura 9: Estreitamento e degeneração dos glomérulos encontrados em indivíduos das populações II e III.

A. População II - Cetamina



B. População III – Cetamina+Etanol



Fonte: Wai et.al, 2012.

Após 16 semanas de administração, foram encontrados níveis elevados de proteína em amostras de urina das populações II e III, sendo que, nesta última, os resultados foram maiores. A proteinúria foi detectada em 40% da população II e em 60% da população III.

As evidências levantadas pelo estudo de Wai et al. (2012), demonstraram que os efeitos do uso recreativo da cetamina podem ser potencializados pelo uso concomitante do etanol não somente em tecidos cardíacos, mas também no sistema hepático e renal.

4.3 Neurotoxicidade

Em um estudo recente, Zuo et al. (2018) tiveram como principal objetivo evidenciar o possível papel potencializador que o etanol exerce sob os efeitos neurotóxicos causados pela cetamina. Dado que o principal público responsável pela coadministração de doses recreativas de cetamina e etanol são os adolescentes, o estudo foi conduzido em ratos adolescentes. A avaliação baseou-se em fatores cruciais que demonstrariam possíveis alterações neurológicas, tais como: alterações comportamentais e proteínas pró-apoptóticas, como a caspase-3.

Para tal estudo, Zuo et al. (2018) utilizaram populações de ratos machos adolescentes (em torno de 35-42 dias, 150-180g) que foram expostos de acordo com o seguinte protocolo descrito na Tabela 7 a seguir.

Tabela 7: Condições utilizadas no estudo de Zuo et al. (2018).

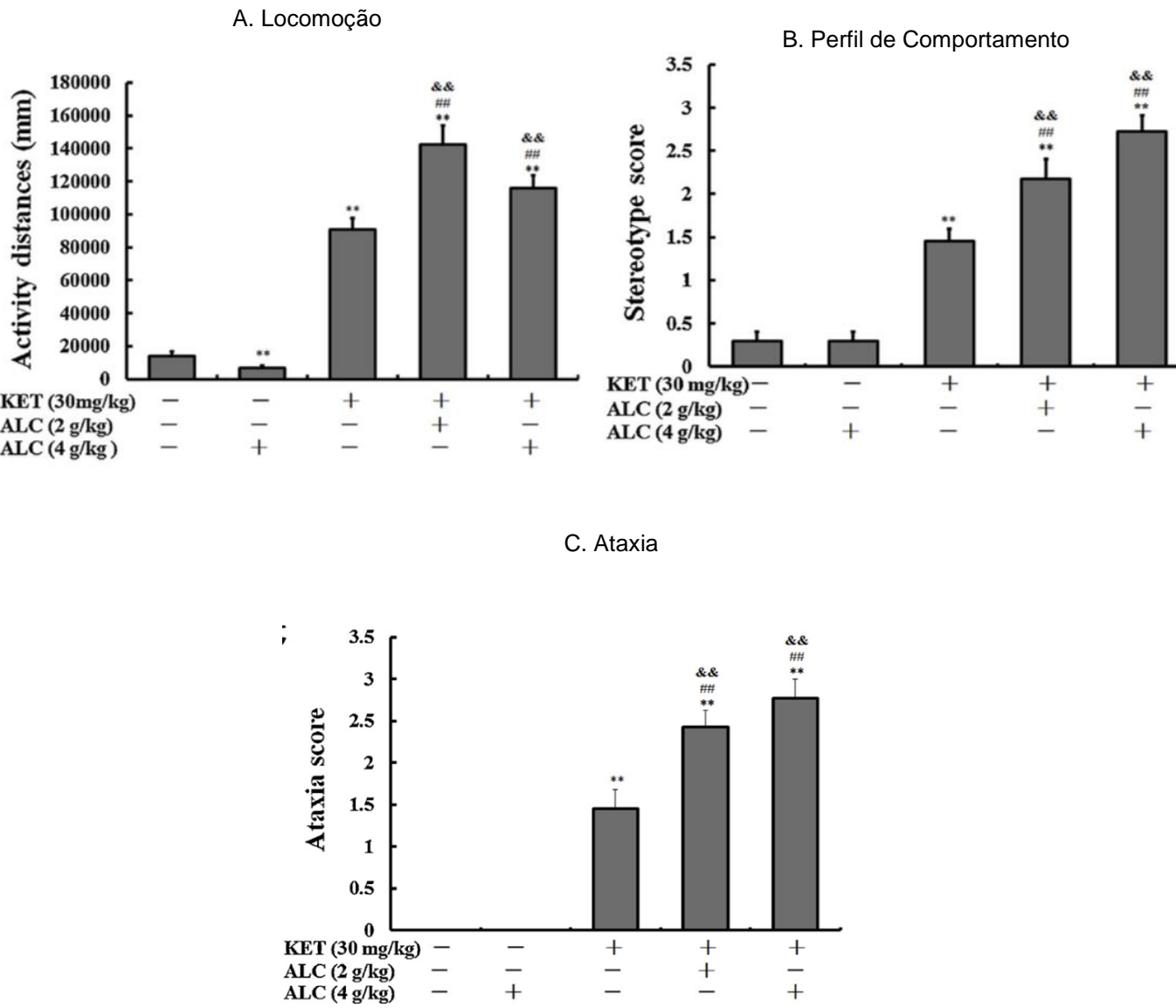
População	Tratamento	Dose	Períodos de Administração
I - Controle	Solução salina +salina	10 ml/kg	14 dias consecutivos
II	Etanol + salina	4 g/kg	14 dias consecutivos
III	Cetamina + salina	30 mg/kg	14 dias consecutivos
IV	Cetamina+ Etanol	30 mg/kg + 2 g/kg	14 dias consecutivos
V	Cetamina+ Etanol	30 mg/kg + 4 g/kg	14 dias consecutivos

Fonte: Adaptado de Zuo et al, 2018.

Os resultados iniciais demonstraram que o tratamento de 14 dias consecutivos geraram alterações significativas na locomoção, na estereotipia e na ataxia nas

populações IV e V (Figura 10).

Figura 10: Efeitos do uso da cetamina, do etanol e da associação de ambos na locomoção, comportamento e ataxia.

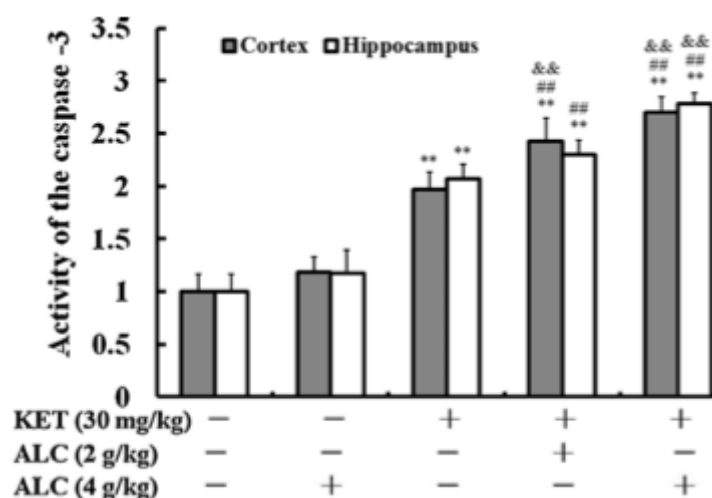


Fonte: Zuo et al, 2018.

Na Figura 10.A encontram-se os resultados da atividade locomotora total. Pode-se observar um aumento na locomoção dos animais da população III ao comparar com a população IV. Nas figuras 10.B e 10.C foram representados respectivamente a estereotipia e a ataxia. Em ambos os casos, as avaliações mais altas (*score* próximo à 3.5) se aproximam mais de comportamentos incomuns (quedas frequentes, altas velocidades, movimentos estranhos, etc). Ainda em 10.B e 10.C, as avaliações são diretamente proporcionais ao uso concomitante de etanol e suas doses, sugerindo a potencialização dos efeitos encontrados somente pela administração da cetamina.

Por fim, Zuo et. al. (2018) avaliaram a atividade da enzima caspase-3 por ser um típico indicador de apoptose celular (Figura 11).

Figura 11: Perfil de atividade da caspase-3 no córtex e no hipocampo.



Fonte: ZUO et al., 2018

A Figura 11 indica que o uso concomitante do etanol potencializou significativamente a atividade da enzima caspase-3 já aumentada pelo uso apenas

da Cetamina apenas. Assim, as evidências indicam que o etanol pode potencializar a atividade apoptótica neuronal proporcionada pela cetamina, no córtex e no hipocampo dos ratos adolescentes, sugestivo de um efeito neurotóxico nos ratos adolescentes expostos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo de ação da cetamina e do etanol envolvem vários receptores, porém ambos podem atuar nos receptores NMDA de forma antagonista, promovendo então uma possível sinergia entre os efeitos causados.

Por meio dos estudos levantados, foram avaliadas as possíveis interações toxicológicas entre o uso concomitante de da cetamina e do etanol como drogas de abuso.

As evidências levantadas pelos estudos analisados, sugerem que o etanol potencializa os efeitos causados pelo uso recreativo da cetamina.

Sendo assim, os estudos avaliados levantaram fortes evidências do papel do etanol e das interações toxicológicas causadas em diversos sistemas. Dado a significativa prevalência do uso de cetamina no Brasil e no mundo, é de extrema importância que os potenciais riscos toxicológicos continuem sendo levantados e avaliados por meio de estudos e que sejam também o embasamento e motivação da conscientização dos usuários, das populações educadoras e das políticas públicas.

6 REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde . Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série G. Estatística e Informação em Saúde).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Proposta de Normatização dos Serviços de Atenção a Transtornos por Uso e Abuso de Substâncias Psicotrópicas, São Paulo, 2013.

CAÑADAS E.V.; MARTINEZ A.; JEREZ A. Investigación Toxicológica in Calabuig, Medicina Legal e Toxicología. 5ª ed. Masson; Barcelona, 2001.

CARLINI-COTRIM, B.; CARLINI, E.A. The use of solvents and other drugs among homeless and destitute children living in the city streets of São Paulo, Brazil. **Social Pharmacology**, 2(1): 51-62, 1988.

CARLINI, E.A.; CARLINI-COTRIM, B.; SILVA FILHO, A.R.; BARBOSA, M.T.S. – II Levantamento nacional sobre o uso de psicotrópicos em estudantes de primeiro e segundo grau -1989 – **Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas** – Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina: 01- 93, 1990.

CARLINI, E.A.; GALDURÓZ, J.F; NOTO, A. R; NAPPO, S.A. **I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: Estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país.**, Secretaria Nacional Antidrogas, Gabinete de Segurança Institucional – Presidência da República., p. 32–45, 2001.

CARLINI, E.A.; NAPPO, S. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R. Drogas Psicotropicas - O Que São E Como Agem. **Revista IMESC**, v.3, p. 9-35, 2001.

CASTRO L.A; BALTIERI, D.A. The pharmacologic treatment of the alcohol dependence. **Rev Bras Psiquiatr.** 2005.

CARLINI, E. L. A., NOTO, A. R., SANCHEZ, Z. V. D. M., CARLINI, C.M. A., LOCATELLI, D. P., ABEID, L. R. et al. VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras-2010. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP- Universidade Federal de São Paulo. Brasília: SENAD - Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2010.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. IV Levantamento sobre o Uso Drogas entre Estudantes de 1º e 2º graus em 10 Capitais Brasileira. UNIFESP, 2010.

CHAKRABORTY, K., NEOGI, R., BASU, D. (2011). Club drugs: review of the “rave” with a note of concern for the Indian scenario. **The Indian Journal of Medical Research**, v.133(6), 594–604, 2011.

CHALOUT T.L. Une nouvelle classification de drogues toxicomanogènes. **Toxicomanies**, v.4(4) , 371-5, 1971.

CHAN, W.M; LIANG. Y; WAI, M.S.M; HUNG A, YEW, D.T. Cardiotoxicity induced in mice by long term ketamine and ketamine plus alcohol treatment. **Toxicology Letters**. v. 207, 191-196, 2011.

CHASTAIN, G. Alcohol, neurotransmitter systems, and behavior. **J Gen Psychol**. v.133, 329-35, 2006.

CHEN, W.J.; TING T.T.; CHANG, C.M.; LIU Y.C.; CHEN C.Y.; Ketamine use among regular tobacco and alcohol users as revealed by respondent driven sampling in taipei: prevalence, expectancy, and users’ risky decision making. **J. Food Drug Anal.** v.21 S102–S105, 2013.

COMMUNITY DRUG ALERT BULLETIN-CLUB DRUGS. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Disponível em: <<http://www.drugabuse.gov/clubalert/clubdrugalert.html> > Acesso em 15 mai. 2018.

DECKER, L.E; EVELYN,M.R. Multiple Forms of Glutamic-Oxalacetic Transaminase in Tissues, **Experimental Biology and Medicine**. v.112,144 – 149,1963.

DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION. (DEA). Disponível em: <<http://www.dea.gov/concern/ghb-1actsheet.html>>. Acesso em 15 mai. 2018

DUBOWSKI, K.M. Absorption, distribution and elimination of alcohol: Highway safety aspects. **Journal of Studies on Alcohol** (10): 98-108, 1985

ESCOHOTADO, A. Historia de las drogas. Madrid: Alianza Editorial, 1996.

ETANOL ABSOLUTO. Disponível em: http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/Ethanol-absolute,MDA_CHEM-107017? Acesso em 17 mai. 2018.

FREESE T. E; MIOTTO K; REBACK C.J. The effects and consequences of selected club drugs. **J Subst Abuse Treat.**v.23,151-156, 2002.

GAHLINGER, P. M. Illegal drugs – A Complete Guide to Their History, Chemistry, Use and Abuse. Sagebrush Press, 1st ed., 2001

GARCIA, J.B.S. Cetamina uma nova leitura. **Prática Hospitalar.**v.53, 214-6, 2007

GODOY, M.F.; BRAILE, DOMINGO, M.; PURINI NETO, J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. **Arq. Bras. Cardiol.** v.71, n.4, 629-633, 1998.

GONZALÉS J.M et al. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. **Anesthesiology.** v. 82, 205-13, 1995.

GUERREIRO, D.F et al. Club drugs. **Acta Med Port.** v.24,739-756, 2011.

HUSTVEIT O.; MAURSET A.; OYE I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. **Pharmacol Toxicol.** v.77, 355-9, 1995.

INTERAÇÕES TOXICOLÓGICAS ENVOLVENDO DROGAS PSICOTRÓPICAS. Disponível em:<http://www.cisa.org.br/artigo/729/interacoes-toxicologicas-envolvendo-drogas-psicotropicas-alcool.php> Acesso em 16 mai. 2018

KALSI S.; WOOD D.; DARGAN P.; The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. **Emerging Health Threats.** Forthcoming 2011.

KIM, J.S.; KORNHUBER, H.H.; SCHMID-BURGK, W. et al. - Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. **Neurosc Lett.** v20, 379-82, 1980.

KOHR, RAINER MD; DURIEUX, MARCEL E. MD. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. **Anesthesia & Analgesia.** v.87, 1186-1193, November 1998

LAURETTI G.R; LIMA I.C.P.R; BUSCATTI R.Y; REIS M.P. Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e de bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e de seu S(+) isômero. **Rev Bras Anestesiologia,** v.50, 357-62, 2000.

MAGID, V.; MORELAND, A. The role of substance use initiation in adolescent development of subsequent substance-related problems. **Journal of Child & Adolescent Substance Abuse**, 23, 78–86, 2014

McKENNA, T. Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge. A Radical History of Plants, Drugs and Human Evolution. New York: Batam Books, 1993.

MICHAELIS. Moderno Dicionário da Língua Portuguesa. Disponível em: <<http://michaelis.uol.com.br/moderno/portugues/index.php>>. Acesso em: 10 maio. 2018.

NASCIMENTO, E. C.; NASCIMENTO, E.; SILVA, J. P. Uso de álcool e anfetaminas entre caminhoneiros de estrada. **Rev. Saúde Pública**, 41 (2):290-3, 2007.

NUTTALL, F. Q. et al. Creatine kinase and glutamic oxalacetic transaminase activity in serum: Kinetics of change with exercise and effect of physical conditioning. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. v.71, 847 – 854 ,1968.

RANG H.P.; DALE M.M.; RITTER J.M. - Farmacologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

REHM, J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. **Alcohol Res Health**. V.34, 135-43, 2011.

ROME, ES. It's a rave new world: Rave culture and illicit drug use in the young. **Cleve Clin J Med** v.68, 541–50, 2001.

SHULTES, R.E; HOFMANN A.; RÄTSCH C. Plants of the Gods – their sacred, healing and hallucinogenic power. Rochester: Healing Art Press,1998.

SILVA F.C.C et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Rev Neurocienc**. v18, 227-237, 2011.

SILVA, S. E. D. & PADILHA, M. I. Atitudes e comportamentos de adolescentes em relação à ingestão de bebidas alcoólicas. **Rev Esc Enferm USP**. v45, 1063-9, 2011.

SILVEIRA, D. X. & MOREIRA, F. G. Panorama Atual De Drogas E Dependências. 1ª ed, p.181-182, São Paulo: Atheneu, 2006.

SMITH D.J.; BOUCHAL R.L.; DESANCTIS C.A; MONROE P.J.; AMEDRO J.B.; PERROTTI J.M.; et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. **Neuropharmacology**. v.26, 1253-60, 1982

SULLIVAN,R.J.; HAGEN EH. Psychotropic substance seeking: evolutionary pathology or adaptation? *Addiction*. 2002

TANAKA, E. Toxicological interactions involving psychiatric drugs and alcohol: an update. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics April**. v. 28, 81-95, 2003.

VASCONCELOS M.M et al. Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. **Rev Psiq Clín** 2005; v32, 10-6, 2005.

WAI, M.S.M; CHAN W.M; ZHANG A.Q; WU; Y; YEY, D.T. Long-term ketamine and ketamine plus alcohol treatments produced damages in liver and kidney. **Human and Experimental Toxicology**. v.31, 877-886, 2012.

WEIR, W. Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm; **Canadian Medical Association Journal**; v.162(13) ,1843-1848, 2000.

WORLD DRUG REPORT. DRUG ABUSE TRENDS FOR 2010–2015. Disponível em: https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_4_ATSNPS.pdf Acesso em -1 Jun 11. 2018

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on alcohol and health 2014 Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf>. Acesso em 9 de maio. 2018

ZUO, D; LIU, Y.; LIU, Z.; JIAHUI, C.; ZHOU, et al. Alcohol aggravates ketamine-induced behavioral, morphological and neurochemical alterations in adolescent rats: The involvement of CREB- related pathways, **Behavioural Brain Research**. v 349, 80-90, 2018.